

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970-71

N°

26

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Mademoiselle DROUET Michelle

née le 21 Août 1942 à FONTAINE-GUÉRIN (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

28 AVR. 1971

**Hyperbilirubinémie indirecte
et stenose duodenale chez le nouveau-né**
(A propos de deux observations)

Président : Monsieur le Professeur DELAITRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545934_0008

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970 - 71

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Mademoiselle DROUET Michelle

née le 21 Août 1942 à FONTAINE-GUÉRIN (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

**Hyperbilirubinémie indirecte
et sténose duodénale chez le nouveau-né
(A propos de deux observations)**

Président : Monsieur le Professeur DELAITRE



FACULTE MIXTE

de MEDECINE et de PHARMACIE d'ANGERS

16, Bd Daviers - 87.76.22

DOYEN	M. RENIER	19, rue La Fontaine
Assesseur	M. GERMAIN	18, quai des Carmes
Secrétaire	M. MAILLEUX	23, rue Rousseau

DOYEN HONORAIRE	M. ROUCHY	1, place de Lorraine
PROFESSEURS HONORAIRES	{ M. AMSLER	8, rue de Bel-Air
	{ M. DAVID	6, rue de la Gare
	{ M. ROUSSEAU	12, bis rue des Arènes
	{ M. HY	4, bis rue Hanneloup

PROFESSEURS TITULAIRES

M.M.	COTTIN	ANGERS, 26, rue des Arènes	Chimie Générale
	DELAITRE	ANGERS, 20, avenue Vauban	Clinique Médicale Infantile
	DESJOBERT	CHATEAU-GONTIER, 7, rue Thiers	Pharmacie Chimique
	FRESSINAUD	ANGERS, 5, avenue Jeanne d'Arc	Clinique Médicale B
	GERMAIN	ANGERS, 18, quai des Carmes	Botanique et Cryptogamie
	GOYER	ANGERS, 12, rue Rabelais	Clinique Chirurgicale B
	GUERIN	AVRILLE, 6, av. Foulques Nerra Parc de la Haye	Biophysie Médicale
	GUNTZ	ANGERS, 16, rue La Fontaine	Anatomie
	HERISSET	ANGERS, Résidence des Plantes	Matière Médicale
	HERMANN	ANGERS, 21, rue du Quinconce	Clinique Ophtalmologique
	JOLIVET	ANGERS, 27, rue Hoche	Chimie Analytique
	LAFARGUE	ANGERS, 67, rue du Bellay	Pharmacie Galénique
	MARTIN	ANGERS, 17, rue Hanneloup	Pathologie Chirurgicale
	MENARD	BECON - les - GRANITS (49)	Hygiène et Médecine Sociale
	NAULLEAU	ANGERS, 18, rue Rabelais	Clinique Chirurgicale A
	OURY	ANGERS, 66, rue Rabelais	Clinique Pneumo-Phtisiologique
	PERREAU	ANGERS, 19, rue Paul Bert	Clinique Médicale A
	REBEL	ANGERS, 74, rue du Bellay	Histologie
	RENIER	ANGERS, 19, rue La Fontaine	Clinique Rhumatologique
	ROUCHY	ANGERS, 1, place de Lorraine	Clinique Gynécologique et Obst
	SIMARD	ANGERS, Résidence Anjou Bt B Rte des Ponts de Cé	Anatomie Pathologie

PROFESSEUR TITULAIRE à TITRE PERSONNEL

HOCQUET	BOUCHEMAINE, 5 domaine de la Croisette	Parasitologie.
---------	---	----------------

PROFESSEURS SANS CHAIRE

BONNIOT	AVRILLE 74, av. du Cdt. Ménard	Clinique Médicale B
JOUBAUD	ANGERS 9, rue Proust	Méd. Gén. et Expérimentale
PARSY	ANGERS 35, avenue Jeanne d'Arc	O.R.L
PERTUS	STE GEMMES SUR LOIRE La Cheneraie	Urologie
ROGNON	ANGERS 49, bd du Roi René	Chirurgie Générale.
TADEI	ERIGNE 18, avenue des Marronniers	Méd. Gén. et Cardiologie

AGREGES

GOLDEWSKI	PARIS 9° 50, rue de Chateaudun	Neurologie
TESTARD	ANGERS 2, place André Leroy	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ALLAIN	ANGERS 6, avenue Pasteur	Pharmacologie
AUGEREAU	PARIS 14° 132, bd Montparnasse	Pharmacodynamie
BREGON	ANGERS 28, bis rue de Brissac	Rhumatologie
CAVELLAT	BOUCHEMAINE 8, domaine de la Croisette	Anesthésie-Réanimation
CAVELLAT	BOUCHEMAINE 8, domaine de la Croisette	Anesthésie-Réanimation
CARON	ANGERS 35, avenue Jeanne d'Arc	Electroradiologie
COULLAUD	ANGERS 25, rue d'Alsace	Physiologie
DESNOS	ANGERS 26, rue du Dr Guichard	O.R.L
EMILE	ANGERS 4, place de Lorraine	Neurologie
FRESNEAU	ANGERS 38, place Bichon	Médecine Interne
GIRAULT	ANGERS 41, rue de Belgique	Biochimie Médicale
GROSIEUX	ANGERS 50, bd du Roi René	Gynécologie-Obstétrique
HUREZ	AVRILLE 16, esplanade du Val d'Or	Hématologie-Immunologie
HUYGHES-		
DESPOINTES	AVRILLE 10, av Jean Lurçat	Biochimie Médicale
LARGET-PIET	ANGERS 29, rue des Arènes	Pédiatrie Génétique
LARRA	ANGERS 18, rue de la Fontaine	Histologie
PILLET	ANGERS 18, rue Létenduère	Anatomie
PILLOT	ANGERS 307, route de Paris	Bactériologie.
PLANE	ANGERS 39, avenue Jeanne d'Arc	Chirurgie Générale
PRELOT	PARIS 12, 11, rue du Docteur Goujon	Physiologie-Zoologie
QUERO	NEUILLY/SEINE 92 90, av. de Neuilly	Microbiologie
RIBERI	ANGERS 6, rue Bigot	Médecine Interne
SCHNITZLER	ANGERS 2, rue Gay Lussac	Dermatologie Vénéréologie

DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

MARTIN FRERE	ST MANDE 94 4, av. Herbillon	Chimie Gén. et Minérale
THUILLIER	NEUILLY/SEINE 92 6, pl. Winston Churchill	Chimie Biologique
VALTON	LA CELLE ST CLOUD 78 6, allée des Bouvreuils	
	Domaine de St François d'Assise	Médecine Légale
WARTEL	ESVRES 37 Clinique du Domaine de Vontes	Psychiatrie

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A mon fiancé

A sa famille

A toute ma famille

A tous mes amis

A notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur R. DELAÎTRE
Professeur de Clinique Médicale Infantile
Médecin des Hopitaux
Chevalier de la légion d'Honneur

Il nous a accueillie dans son service et
par son enseignement et son exemple a développé
en nous l'amour de la pédiatrie,

Qu'il veuille bien trouver ici le témoi-
gnage de notre admiration et de notre profonde
reconnaissance,

A nos Juges :

Monsieur le Professeur ROUCHY
Doyen Honoraire de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie d'ANGERS
Professeur de Clinique Obstétricale et Gynécologique
Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux d'ANGERS
Officier de la Légion d'Honneur.

Il nous a accueilli avec bien-
veillance dans le Centre Néo-Natal de son
service où nous avons trouvé un réel inté-
rêt et un vif plaisir à travailler.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre admiration et de no-
tre respectueuse gratitude.

Monsieur le Prof~~esseur~~ Agrégé TESTARD
Professeur Agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Auprès de qui nous trouvons toujours
les meilleurs conseils,

En témoignage de notre profonde et
respectueuse reconnaissance,

Monsieur le Professeur PERREAU
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la légion d'Honneur

Nous le remercions d'avoir accepté
de faire partie de notre jury,

Nous lui exprimons notre profonde
reconnaissance,

A Monsieur le Docteur J,P. LEROUX

Qui a été l'un des premiers
à nous inspirer le sujet de cette thèse,

En témoignage de notre amicale
reconnaissance,

A Monsieur le Professeur PILLET
Maître de Conférence Agrégé d'Anatomie
Chirurgien des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur DOUESNEAU

Qui ont contribué au Traitement
Chirurgical de nos deux enfants.

A Madame et Messieurs les Assistants
de la Clinique Médicale Infantile

Nous les remercions de nous
avoir dispensé leur enseignement.

A nos maîtres dans l'Externat :

Monsieur le Professeur PERREAU

Monsieur le Professeur DELAITRE

Monsieur le Professeur FRESSINAUD

Monsieur le Professeur GUNTZ

En témoignage de notre
respectueuse reconnaissance pour
l'enseignement qu'il nous ont
donné,

A nos conférenciers d'Internat ;

En témoignage de notre
amicale gratitude,

A nos amis internes,

A nos maîtres dans l'Internat :

Monsieur le Professeur RENIER

Monsieur le Professeur PERREAU

Monsieur le Professeur ROUCHY

Monsieur le Professeur DELAITRE

Nous leur exprimons encore
notre profonde reconnaissance,

INTRODUCTION

Il nous a été permis d'observer à quelques mois d'intervalle, dans le service du Professeur DELAITRE, deux observations de Nouveau-nés présentant l'association :

- d'un ICTERE à bilirubine indirecte nécessitant une exsanguino-transfusion
- d'une Occlusion intestinale aiguë par STENOSE DUODÉNALE

Cette association n'est pas fortuite, puisque environ $\frac{1}{3}$ des sténoses duodénales peuvent s'accompagner d'un ictère.

Rappelons que c'est la coexistence d'ictère à bilirubine libre et de sténose hypertrophique du pylore qui a attiré l'attention sur le rôle possible des obstructions digestives dans le mécanisme de certaines hyperbilirubinémies non conjuguées.

Plus récemment, on a étudié le rôle des occlusions intestinales du Nouveau-né comme cause aggravante de l'hyperbilirubinémie indirecte.

La pathogénie n'en est pas encore entièrement élucidée, mais toutefois il nous a paru intéressant de revoir les principales hypothèses émises.

Nous insisterons, en outre, sur l'importance de cette association, tant sur le plan diagnostique, pronostique, que thérapeutique. Chez ces enfants qui souffrent, sont choqués, le risque nerveux de l'hyperbilirubinémie indirecte est peut-être plus grand que chez les enfants normaux.

NOTRE PLAN DE TRAVAIL

Après avoir rapporté nos deux observations et celles publiées par Jean AICARDI en 1963, nous consacrerons un chapitre rappelant les principales études au sujet de l'association :

- *sténose hypertrophique du pylore*
- *ictère à bilirubine indirecte.*

La connaissance de cette association a précédé celle qui nous intéresse, et chacune des étapes de son étude est importante pour la progression de notre travail.

Puis nous traiterons de la fréquence et du diagnostic de la

- *sténose duodénale*
- *avec hyperbilirubinémie indirecte.*

Avant d'envisager l'étude pathogénique de cette curieuse association on s'évertuera à rappeler le métabolisme de la bilirubine et la classification étiologique des ictères du Nouveau-né, à bilirubine indirecte.

I Les OBSERVATIONS

II STENOSE HYPERTROPHIQUE du PYLORE et ICTERE

III STENOSE DUODENALE et HYPERBILIRUBINEMIE INDIRECTE :

A) Fréquence

B) Diagnostic

IV . RAPPEL du METABOLISME de la BILIRUBINE

. ICTERES à BILIRUBINE INDIRECTE du NOUVEAU-NE

V PATHOGENIE ; REVUE des PRINCIPALES HYPOTHESES

CONCLUSION

LES OBSERVATIONS

1^{ère} OBSERVATION

Olivier M. ... nous est adressé 3 jours après sa naissance pour :

- un ictère intense
- et des vomissements bilieux.

Né le 30 Novembre 1967

dans des conditions normales à 8 mois 1/2

il pèse 2770 grammes

C'est le premier enfant

Les parents sont bien portants.

Dès le début de l'alimentation, il a présenté des vomissements bilieux ; l'émission de méconium paraît avoir été normale.

A la 48ème heure, un ictère est noté. Il devient rapidement intense.

A J₃ , l'examen est normal , mais les vomissements persistent , la perte de poids est importante (il pèse 2300 grammes)

l'ictère fonce régulièrement et un premier dosage montre une bilirubine sanguine totale à 176 mgr /₁₀₀ .

C'est alors qu'Olivier est hospitalisé à la Clinique médicale infantile du C.H.U. d'ANGERS.

A son entrée

- il pèse 2240 grammes soit 530 grammes en dessous de son poids de naissance.
- l'ictère est intense, mais l'examen neurologique satisfaisant (bien que l'angle poplité n'atteigne que 80°).
- le dosage de la bilirubine (8 heures après le 1er) est égal à 201 mgr. Il n'y a aucune conjugaison.
- l'hémogramme montre l'absence d'anémie et une formule normale.
- l'enfant est du groupe sanguin A₁ Rhésus négatif comme sa mère et le test de Coombs direct est négatif.

(Génotype mère et enfant : dd cc ee)

Dans le Service

- l'existence de vomissements bilieux est confirmée ;
- l'abdomen est plat ; il n'y a pas d'hépatosplénomégalie ;
- la radiographie de l'abdomen sans préparation montre une double image claire typique de sténose duodénale.

AU TOTAL

=====

Nouveau-né de 3 jours présentant :

- une sténose duodénale
- et un ictère avec hyperbilirubinémie indirecte sans incompatibilité foeto-maternelle.

A_{H75} : une exsanguino-transfusion de 750 cc de sang A rhésus négatif est pratiquée.

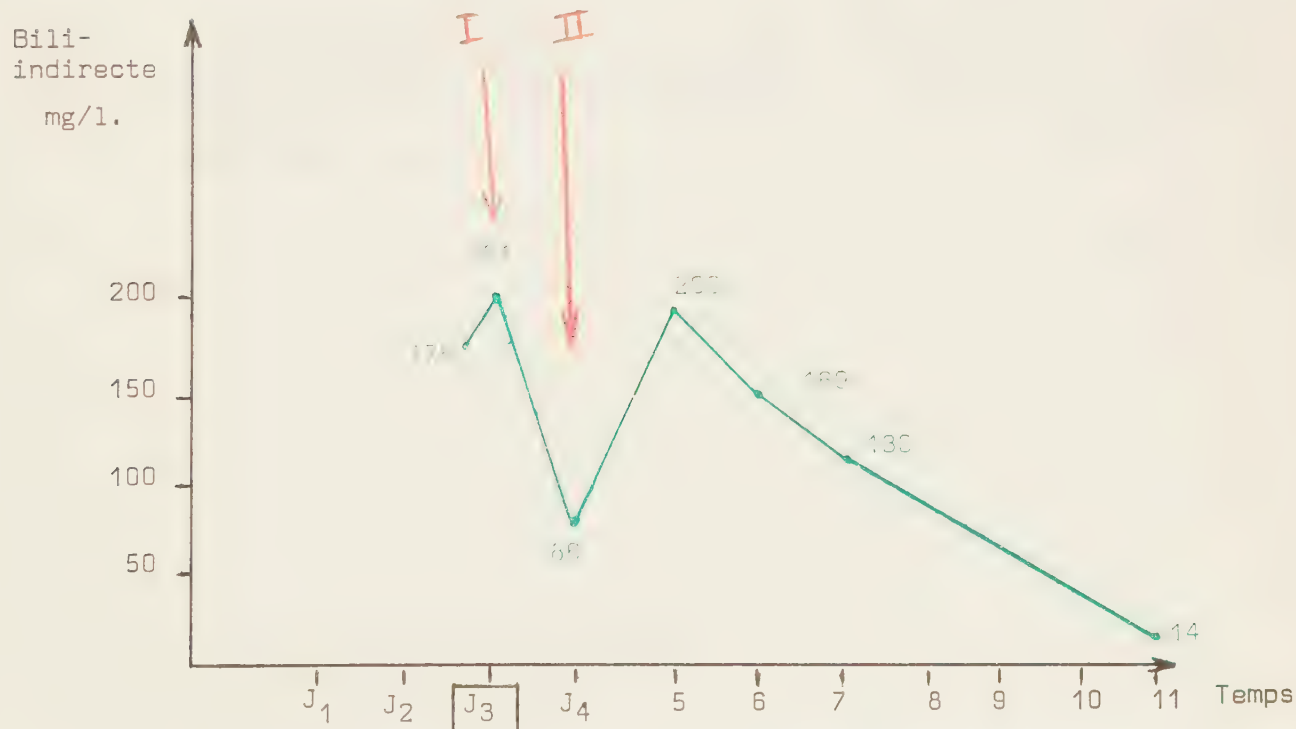
Le lendemain : (J₄) , l'enfant est confié au chirurgien. La bilirubine est alors à 113 mgr dont 27 mgr de conjuguée.

L'intervention montre l'existence d'une pince mésentérique et consiste en une anastomose duodéno-jéjunale.

Le foie est d'aspect normal, la voie biliaire n'est pas explorée.

L'évolution de l'ictère biologique est la suivante :

Le lendemain de l'intervention, nouvelle élévation de la bilirubinémie indirecte à 200 mgr %₀₀, puis décroissance régulière. Le 11 Décembre l'ictère a disparu.



I : Exsanguino - Transfusion (H₇₅)

II : Intervention Chirurgicale (H₈₆)

Les suites opératoires sont simples. Le transit digestif se rétablit et l'enfant quitte le service à l'âge de 1 mois pesant 2880 grammes.

A 1 mois 1/2 , il s'alimente normalement et pèse 3270 grammes. Son examen neurologique est satisfaisant (apparition du sourire).

A 3 mois il pèse 4770 grammes

Son P.C. mesure 38 cm

il n'a jamais de troubles digestifs

il s'éveille normalement.

EN CONCLUSION

Nouveau-né prématuré de 8 mois 1/2 eutrophique, porteur d'une sténose duodénale par pince mésentérique et qui a présenté un ictère avec hyperbilirubinémie indirecte nécessitant une exsanguino transfusion à J₃. Aucune étiologie habituelle n'a pu être attribuée à cet ictère.

2^{ème} OBSERVATION

Emmanuel O. ... est né le 25 Septembre 1968. Il est hospitalisé à la clinique médicale infantile du C.H.U. d'ANGERS à J6 pour vomissements et ictère.

C'est le 3ème enfant. Ses parents et frère et soeurs sont bien portants.

La grossesse fut sans incident. (Aucun traitement suivi).

Accouchement à terme : dystocie des épaules : légère cyanose mais pas de réanimation spéciale.

P.N. = 3.500 grammes - T.N. = 53 cm

1) - Les vomissements sont notés dès le début de l'alimentation, ils sont bilieux.

L'émission de méconium semble normale.

2) - L'ictère est noté vers la 48ème heure et fonce rapidement.

.....
J₆ : Hospitalisation
..... Poids d'entrée : 3.090 grammes soit 410 grammes en dessous
du P.N.

Légère déshydratation

Ictère cutanéomuqueux intense sans hépatosplénomégalie.

Examen neurologique satisfaisant :

{ A.P. 90 °
{ Soutien +
{ Réflexes archaïques +

1 - Il s'agit d'un ictère à bilirubine non conjuguée :

Bilirubine totale 270 mg/l.

indirecte 238 mg/l.

Il n'existe pas d'incompatibilité foeto-maternelle:

Groupes mère et enfant O Rh +

Bien entendu le teste de Coombs est négatif.

Il n'y a pas d'anémie :

G.R. : 6.400.000 (Hb = 25 g %)

G.B. : 30.000 P.N. = 64 %

Il n'y a pas d'infection décelable :

Dye test (-)

B. W. (-)

Exa. d'urine cyto-bactériologique stérile.

Tests hépatiques :

Transaminases $\left\{ \begin{array}{l} \text{S.G.O.T. 58 u.k.} \\ \text{S.G.P.T. 34 u.k.} \end{array} \right.$

Cholestérol total 1,51 g.°/oo

Glucose-6-phosphate-déshydrogénase = 7 U.I. g/Hb

(Nle = 5 à 10 U.I.)

2 - La radiographie de l'abdomen sans préparation montre l'image caractéristique de double estomac de sténose duodénale.

le 1er Octobre (J₆) une exsanguino-transfusion est pratiquée
(800 cc sang iso-groupe)

le 3 Octobre : Intervention sous anesthésie générale :

Sténose au niveau de D₃

Le duodénum est pré-mésentérique et l'angle de Treitz n'est pas accolé. Il y a un " bout fibreux " externe adhérent au duodénum. Mais après libération, on constate que la sténose est intrinsèque.

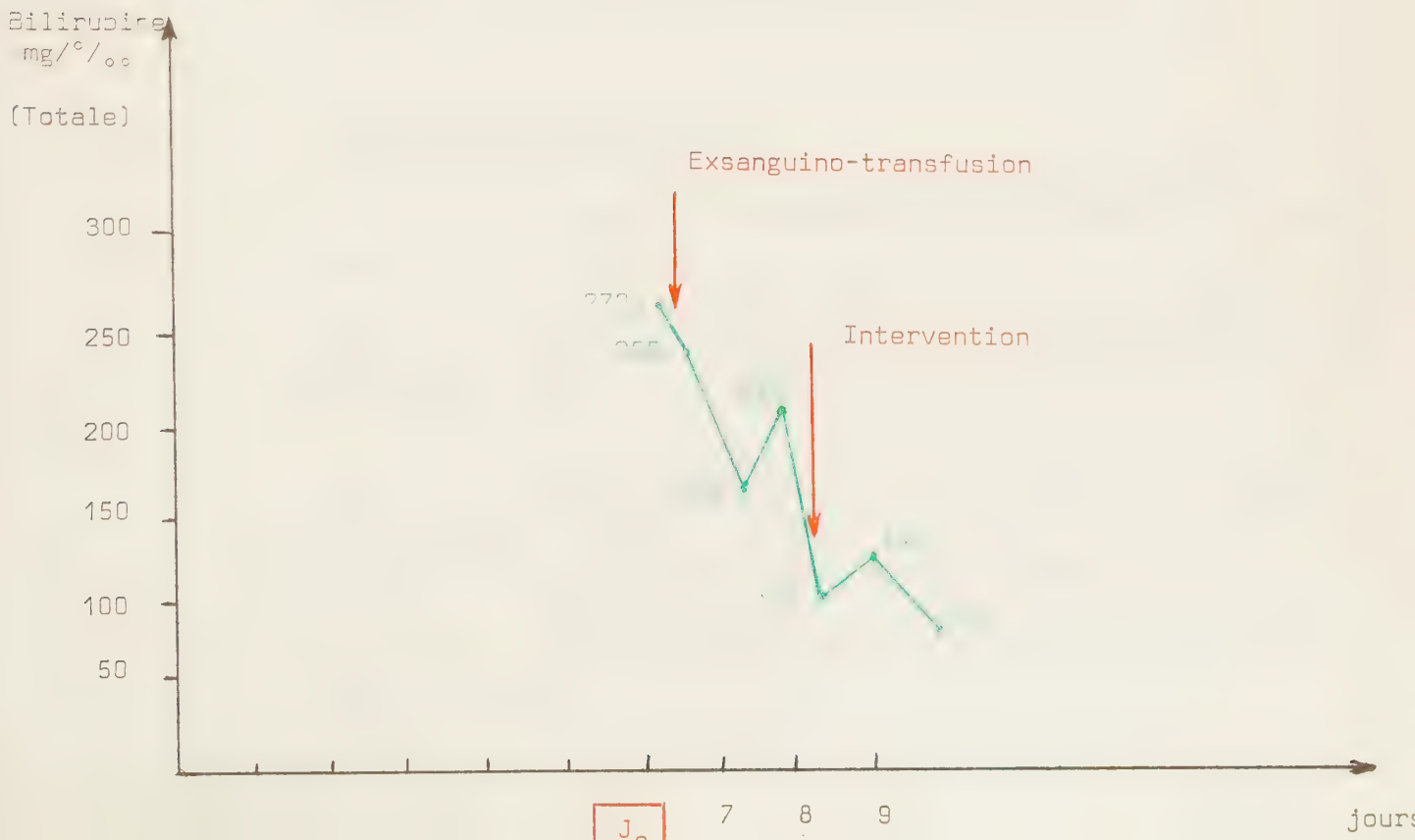
On pratique une duodénotomie longitudinale (il n'y a pas de diaphragme interne) et une plastie par suture transversale.

L'évolution est favorable :

- digestive : reprise de l'alimentation orale le lendemain de l'intervention.

Poids de sortie à 3 semaines : 3 kgs 170

- Ictère (voir tableau)
- Examen neurologique toujours satisfaisant.



En Conclusion

Nouveau-né à terme eutrophique porteur d'une sténose duodénale intrinsèque et qui a présenté un ictère avec hyperbilirubinémie indirecte à 238 mgr ayant nécessité une exsanguino-transfusion 34 heures avant l'intervention chirurgicale.

Aucune explication habituelle n'a pu être fournie de cet ictère.

Nous rapporterons également deux observations complètes publiées par Jean AICARDI en 1963.

1ère O B S E R V A T I O N

=====

Enfant de sexe masculin né le 10 Mars 1962, à terme, pesant 4.200 grammes.

Il est admis à l'âge de trois jours au Centre des Pré-maturés de ROUEN (Dr H. de MENIBUS) pour un ictère précoce existant à la 24ème heure.

Depuis le 12 Mars (J₂) sont apparus des vomissements jaunes.

La mère et l'enfant sont de groupe O Rh +.

Le taux de bilirubine à J₃ est de 176 mg/l (bilirubine indirecte).

Le 15 Mars (J₅), devant la persistance des vomisse-

ments et les images radiologiques, le diagnostic de sténose duodénale est porté et l'enfant adressé dans le service (Clinique chirurgicale des Enfants-Malades). Le taux de bilirubine est alors de 182 mg/l. en totalité libre.

L'intervention, le 16 Mars, montre un volvulus de l'anse ombilicale, qui est traité.

Le 17 Mars, à sept jours, la bilirubine totale est à 50 mgr et la bilirubine directe à 30 mg.

L'enfant guérit simplement.

Revu le 16 Novembre 1962 (8 mois), il pèse 9.200 gr et est en parfait état.

En CONCLUSION

Enfant né à terme, eutrophique, porteur d'une sténose duodénale par volvulus de l'anse ombilicale qui a présenté un ictère dès la 24ème heure, intense, d'étiologie indéterminée, qui a guéri seul après l'intervention chirurgicale.

2ème O B S E R V A T I O N

=====

Enfant de sexe féminin, né le 20 Novembre 1962, "prématurément ", pesant 2560 grammes.

Il est admis le 24 Novembre 1962 (J₄) dans le Service du Professeur JOSEPH aux Enfants-Malades, pour un ictère "... dû vraisemblablement à une in comptabilité A B O ".

Dès la 12ème heure de sa vie, l'enfant est jaune, jaunisse qui s'accroît les jours suivants.

- à 48 heures, la bilirubine est à 168 mg/litre.
- au 4ème jour, la bilirubine totale est à 256 mg avec
16 mg de bilirubine
conjuguée.

La mère et l'enfant sont de groupes sanguins A Rh+.

- au Troisième jour, on note pour la première fois, l'existence de quelques vomissements jaunes.

A l'entrée aux Enfants-Malades, le taux de bilirubine indirecte est à 224 mg/l. . Les tests de Coombs direct et de Munk-Andersen sont négatifs.

- la glycémie est de 0,97 g/l
- l'urée sanguine de 0,84 g/l
- Les urines ne contiennent pas de pigments ni de sels biliaires.

Une exsanguino-transfusion de 600 cc de sang O Rh - est faite le 25 Novembre.

Le lendemain (J₆), la bilirubine totale est encore à 220 mg/litre. Le foie est de volume normal, il n'y a pas d'inclusion cytomégalique dans les urines qui sont stériles et ne contiennent pas de pus.

L'hémoculture est négative.

Cependant l'enfant continue à vomir jaune et l'ictère reste intense.

Le 27 Novembre (J₇) devant la persistance des vomissements et l'existence d'ondulations péristaltiques bien marquées dans l'épigastre, l'enfant est transférée à la clinique chirurgicale, où elle est opérée le soir même après une réhydratation rapide. Il existe une atrésie duodénale par diaphragme sous-vatérien. On fait une jéjuno-duodénostomie.

L'ictère disparaît deux jours après l'intervention.

Malheureusement, le transit ne se rétablit pas dans les jours suivants.

Au douzième jour, réintervention pour désunion partielle de l'anastomose.

Décès au 17ème jour de la vie.

En CONCLUSION

Nouveau-né de 2520 grammes, léger prématuré porteur d'une sténose duodénale par diaphragme sous-vatérien.

Le diagnostic et la cure de cette malformation a été retardé par la présence d'un ictère précoce, intense, sans incompatibilité foeto-maternelle, ni infection particulière, ayant nécessité une exsanguino-transfusion à J5.

Evolution défavorable.

Rapportons encore plus brièvement deux autres de ses observations :

- 1 - une fille pesant 2600 grammes à sa naissance. Mongolienne.
Elle a présenté un ictère intense avec un taux maximum de bilirubine à 192 mg/l sans aucune conjugaison.
L'enfant et la mère étaient du groupe sanguin O Rh +
Elle était porteuse d'une sténose duodénale.
L'évolution fut défavorable.
On ne constata pas d'ictère nucléaire à l'autopsie.
- 2 - Une enfant prématurée pesant 2100 grammes qui a présenté un ictère précoce et intense (J₆ = Bilirubine 184 mg totalement libre) sans incompatibilité de groupe sanguin (Mère B Rh- - Enfant B Rh +)
Test de Coombs direct négatif - Test de Munk-Andersen négatif
J₆ : exsanguino-transfusion
Elle était porteuse d'une atrésie duodénale avec pancréas annulaire
Intervention retardée : seulement le 11ème jour de sa vie. Toutefois évolution favorable.

II ~ STENOSE HYPERTROPHIQUE DU PYLORE
ET ICTERE

C'est une association maintenant bien connue bien que peu fréquente.

Le 1er cas fut décrit en 1955 par MARTIN et SIEBENTHAL. Ils en rapportaient deux observations.

Depuis cette date se succédèrent de nombreuses publications qui ont surtout recherché à trouver une explication.

Nous avons résumé les principales observations retrouvées dans la littérature dans un tableau où nous avons juxtaposé :

- l'âge d'apparition de l'ictère,
- l'âge d'apparition des vomissements et
- l'âge d'admission ,
- le taux de bilirubinémie avant l'intervention et enfin
- les constatations anatomiques faites lors de la pylorotomie.

A U T E U R S	Age d'Admission	Age Apparition Ictère	Age Apparition Vomissements	Bilirubinémie à l'intervention .mg ³ /°°			Constatations Anatomiques
				Tot.	Indir.	Direc.	
J.W. MARTIN et B.J. SIEBENTHAL (1955)	5 semaines			176		16	Pylore angulé post ^r dans le hiatus de Winslow
	7 semaines						Pylore ancré autour du lig ^t gastro-hépatique
	5 semaines		3 semaines				Dilatation des voies biliaires-Ganglions du petit épiploon
J. MARION et Coll. (1957)	1 mois		3 semaines	100		+++	Foie et vésicule distendus - Lig ^t cystico-duodéno-colique très développé
	4 semaines	3 semaines	3 semaines				Inflammation du bord libre du petit épiploon
C. BERAUD et Coll. (1957)	6 semaines		3 semaines				Ganglions près des voies biliaires principales
I. ARIAS, J.B. SCHORR et L.M. FRAAD (1959)	4 semaines	27 jours	23 jours	180 -	131		
H.E. BRISSAUD et coll. (1961)	21 jours	2 jours	20 jours	220	200		Foie de volume et de consistance normaux
RHEA, HEADRICK & STEPHENSON (1962)	3 semaines	7-14 jours	15 jours	215		22	Foie et tractus biliaires normaux
M. KARP et R. GARTHY (1962)	1 mois	6 jours	17 jours		156		.Foie de coloration et de consistance normales .Pas de compression extra-hépatique

M. NAKAI et W. MARGARETTEN (1962)			2 Jours	13 jours	69		5	Hypothèse pathogénique
	25 Jours	23 Jours		11 jours		82	5	pression intra-abdominale
	25 jours			23 jours	64			perfusion hépatique
	23 jours	21 jours		18 jours		177		La bilirubine n'a plus la possibilité d'être conjuguée
	2 jours	11 jours				113		
C. STEVENS-POCMANS et F. MOYSON (1963)	21 jours	2 Jours		15 jours	92			Foie et voies biliaires normaux
W. LOWELL et M.D. BARR (1964)	1 mois	4 jours		3è sem.	120		7	

En somme nous pouvons conclure que cette association n'est pas très fréquente surtout si l'on considère la fréquence de la sténose hypertrophique du pylore :

en effet cette malformation frappe environ 25 sujets par 10 000 naissances (soit 2,5 fois plus souvent rencontrée que la sténose duodénale d'après les statistiques les plus récentes).

Dans leur étude NAKAI¹ et MARGARETTEN sur 237 cas de sténose du pylore ne signalent que 5 observations d'ictère associé : ce qui fait un pourcentage d'environ 2 %.

L'ictère est variable dans sa date d'apparition :

- soit qu'il fait suite sans transition à un ictère "physiologique" néo-natal,
- soit il apparaît vers la 2ème semaine de la vie, l'ictère "physiologique" avait normalement disparu,
- soit il apparaît en même temps que les vomissements révélateurs de la malformation digestive.

C'est un ictère à bilirubine indirecte souvent modéré mais parfois intense, atteignant au moment de l'intervention des chiffres de bilirubinémie aux environs de 200 mg par litre, faisant alors peser le risque d'ictère nucléaire.

Enfin, le foie, la rate, les urines, les selles sont normaux.

L'évolution de l'ictère est toujours simple : il disparaît en 4 à 5 jours après la pylorotomie.

Le mécanisme d'apparition de cet ictère est très discuté et reste encore mystérieux :

- les premières théories avançant le rôle obstructif de l'olive, d'une adénopathie ou d'un ligament cystico-duodéno-colique très développé (observation de MARION et Collaborateurs) sur les voies biliaires, se heurtent au fait majeur que l'ictère est à bilirubine indirecte.

- C'est I. ARIAS qui le premier a pensé à la possibilité de l'existence d'une substance inhibitrice de la glycuronyl-transférase :

Un fragment de foie est prélevé lors de l'intervention, son étude montre la diminution très importante de la glycuronyl-transférase dans le parenchyme hépatique.

J. ARIAS suppose qu'il existe une substance inconnue secrétée par la bile qui entre en compétition avec la bilirubine pour utiliser la transférase ou qui l'inhibe.

Voici brièvement résumées les principales caractéristiques de l'association :

- sténose hypertrophique du pylore
- et ictère à bilirubine indirecte ;

bien qu'elle soit encore mal expliquée, elle est maintenant bien classique.

III ~ STENOSE DUODENALE

ET

HYPERBILIRUBINEMIE INDIRECTE

A - FREQUENCE

Si depuis 1955, on s'est beaucoup intéressé à l'association ictère à bilirubine indirecte et sténose hypertrophique du pylore, ce n'est qu'à partir de 1961-1962 que BROWN et ZUELZER incluent les occlusions néo-natales dans la liste des facteurs aggravant l'hyperbilirubinémie indirecte.

En 1960 déjà Marcel FEVRE signale que un tiers des cas des sténoses duodénales ont un ictère et parle de forme ictérique de sténose duodénale.

En 1962, BENSON note 15 % d'atrésies et de sténoses de l'intestin grêle associées à une hyperbilirubinémie.

En 1963, AICARDI, à l'occasion de l'étude de 39 observations d'occlusions du nouveau-né trouve 8 ictères et 4 de ceux-ci sont associés à une sténose duodénale :

- 8 ictères
- 39 occlusions

donc 20 % des occlusions néo-natales s'accompagnent d'un ictère.

En 1969 FONKALSRUD et ses collaborateurs de la Surgical section of the American Academy of Pediatrics sur 503 cas d'obstructions duodénales signalent un ictère 187 fois soit une fréquence de 37 %.

En 1969, l'association d'un ictère à bilirubine indirecte et de malformation congénitale de l'intestin a été étudiée par SERGIO O'PORTO à Chicago :

sur 50 malades, il signale 38 Nouveau-nés avec 11 ictères, soit un pourcentage de 29 %.

Nous avons également relevé le travail de Thomas R. BOGGS et Harry BISHOP (Philadelphia) en 1965 : sur une période de 11 ans, ils observent 48 Nouveau-Nés porteurs d'une occlusion haute de l'intestin soit :

14 atrésies duodénales	→ 4 ictères
------------------------	-------------

6 Sténoses duodénales associées

<u>à 1 pancréas annulaire</u>	→ 0 <u>Ictère</u>
-------------------------------	-------------------

14 atrésies duodénales associées	
----------------------------------	--

à 1 pancréas annulaire	→ 9 ictères
------------------------	-------------

14 atrésies jéjunales	→ 10 ictères
-----------------------	--------------

Donc, sur ces 48 occlusions néo-natales, constatation d'un ictère 23 fois soit un pourcentage de 48 %. Mais, dans les 6 cas de sténoses duodénales (avec un pancréas annulaire), aucun cas d'ictère n'est noté. Si nous retirons de ces cas, ceux par atrésie jéjunale, sur les 34 enfants porteurs d'obstructions duodénales, 13 ont présenté un ictère. Le pourcentage est alors de 38 %. Ce chiffre rejoint donc celui signalé par FONKALSRUD (37 %).

DONC on PEUT CONCLURE que l'association ictère à bilirubine indirecte et malformation du tube digestif n'est pas rare.

Si nous excluons la sténose du pylore qui se manifeste plus tardivement, et où du reste la proportion d'ictère est peu importante, c'est en cas de sténose ou atrésie duodénale que la fréquence semble la plus élevée : 37 %.

AUTEURS	ASSOCIATION ICTERE +
BENSON (1962)	15 % Atrésies et sténoses du grêle -----
AICARDI (1963)	20 % Occlusions néo-natales 39 obs. → 8 ictères dont 4 sténoses duodénales -----
<u>BOGGS</u> (1965)	<u>38 %</u> <u>Obstructions duodénales</u> 48 % Occlusions néo-natales -----
Sergio O'PORTO (1969)	29 % Malrotations congénitales de l'intestin -----
<u>FONKALSRUD</u> (1969)	<u>37 %</u> <u>Obstructions duodénales</u>

B - D I A G N O S T I C

Tout le monde est d'accord pour dire que la diagnostic d'occlusion néo-natale duodénale aiguë est facile et souvent le Nouveau-né est adressé directement de la Maternité dans un Service de Chirurgie.

- Il existait un hydramnios (pour certains auteurs 3 fois sur 4 - RICHARDSON W.R. 1961). (LLOYD et CLATWORBY en notent un dans la proportion de 65,7 % des cas d'occlusion duodénale et jéjunale.)
- Dans 90 % des cas, ce sont les vomissements bilieux qui sont le signe révélateur.
- Le méconium est mal évacué, mais, en fait , ce signe est bien inconstant en matière d'occlusion haute.
- Le ventre de l'enfant est plat, sauf parfois au niveau de l'épigastre où existe une distension avec possibilité d'ondulations péristaltiques.

L'association de ces symptômes souvent chez un prématuré, amène à demander un examen radiologique sans préparation de l'abdomen debout de face, couché de profil. S'il s'agit d'une atrésie, d'un pancréas annulaire, l'obstacle siège sur D₂ et donne l'image aérique de double estomac. Il n'y a pas de gaz sous-jacents.

S'il s'agit d'un volvulus, l'obstacle siège sur D₁, il y a des gaz dans le grêle.

Tout ceci ne permet pas de discussion : c'est l'indication opératoire d'urgence . Un diagnostic immédiat met à l'abri, non seulement des fausses routes ; mais de l'apparition secondaire de désordres hydro-électrolytiques et de dénutrition.

En cas de doute, on peut injecter par sonde une substance radio-opaque dessinant l'image en "double estomac" et on réaspirera immédiatement cette substance une fois les clichés pris.

Le diagnostic peut être plus délicat soit dans les formes incomplètes. Mais il ne s'agit généralement pas d'un nouveau-né. Les signes sont retardés après le 10ème jour de la vie et parfois même c'est chez le grand enfant que le diagnostic sera posé (vomissements bilieux, malnutrition, hypotrophie, parfois crises douloureuses intermittentes, quelquefois fébriles).

Ces formes correspondent essentiellement à des sténoses par malrotation, défaut d'accolement avec brides de Ladd ou des compressions extrinsèques de nature diverse. Dans ces cas bien sûr, les examens radiologiques ont une importance majeure (radio-cinéma - lavement baryté ..)

Mais même chez le Nouveau-né, le diagnostic n'est pas toujours aussi simple :

- l'hydramnios peut être absent
- les vomissements ne sont pas obligatoirement bilieux (sténose sus-vatérienne)
- chez les prématurés on peut discuter un syndrome de stase pyloro-duodénale
- Il peut exister des signes associés :
 - . autres malformations (en particulier digestives
 - . un mongolisme
 - . enfin un ictère.

C'est la difficulté du diagnostic de ces formes ictériques qui nous intéresse ici : en effet, l'ictère peut être le 1er signe et l'enfant

est adressé dans un service de clinique médicale pour préciser l'étiologie de cet ictère et pour son traitement, car il devient intense.

Dans une statistique de J. NAVARRO, M. VIALAR et C. POLONOVSKI, sur 33 cas étudiés d'occlusions duodénales, une fois l'ictère fut le premier symptôme.

Dans les observations rapportées par J. AICARDI, l'ictère fût le 1er symptôme 3 fois sur 4 :

2 fois chez un prématuré (P.N. 2560 grammes et
l'autre 2.100 grammes)
l'Ictère est apparu dans les 24 premières heures.

Les vomissements ne sont apparus que le 2ème ou 3ème jour.

Dans une de ces observations (prématuré de 2560 grammes) le diagnostic de sténose duodénale n'a été envisagé que le 7ème jour devant la persistance des vomissements et l'apparition d'ondulations péristaltiques au niveau de l'épigastre. L'enfant avait été exsanguiné au 5ème jour, mais l'ictère restait important (J_6 = Bilirubinémie indirecte à 220 mg/litre). L'évolution digestive fut défavorable : désunion partielle de l'anastomose et décès de l'enfant au 17ème jour. . (il s'agissait d'un diaphragme sous-vatérien).

Dans une autre observation (Prématuré de 2100 grammes) il fut exsanguiné au 6ème jour de sa vie, il ne fut opéré qu'au 11ème jour (atrésie duodénale avec pancréas annulaire).

Dans nos deux observations, on ne relève pas d'hydramnios.

Le premier enfant est prématuré de 8 mois 1/2. Les signes d'alarme dans les 2 cas ont été les vomissements bilieux surve-

nus dès le début de l'alimentation, c'est-à-dire dès le 2ème jour de la vie. L'émission du méconium a été considéré normale dans les 2 cas. Ce même 2ème jour l'ictère est apparu chez les deux enfants et est vite devenu intense. C'est justement devant l'intensité de cet ictère que le premier enfant nous a été adressé le 3ème jour de sa vie. Par contre, le 2ème bébé n'a été adressé qu'au 6ème jour, déshydraté pour la persistance des vomissements et l'atteinte de l'état général, mais aussi l'intensité de son ictère.

Malgré la présence de l'ictère intense presque d'emblée et mal expliquée, le diagnostic de sténose duodénale a vite été envisagé et confirmé par la radio de l'abdomen sans préparation.

Le type même de la malformation n'a été précisé qu'à l'intervention :

1ère observation : pince méésentérique

2ème observation : sténose intrinsèque.

Donc en général, difficulté diagnostique certaine vis-à-vis des formes ictériques de sténose duodénale, surtout chez le prématuré. Or on sait la fréquence de la prématurité de ces enfants malformés.

La présence de l'ictère chez un prématuré peut renforcer l'hypothèse d'un syndrome de stase pyloro-duodénale expliquant ses vomissements bilieux et la mise sous aspiration gastrique retarderait encore la date de l'intervention.

Enfin, l'intérêt porté vis-à-vis de l'ictère particulièrement intense peut faire oublier l'autre symptôme : les vomissements et là encore la date de l'intervention est retardée (les 2 observations de AICARDI). Ceci est donc un élément très défavorable pour le pronostic immédiat vital.

Donc la prédominance d'un des symptômes ne doit pas faire négliger l'autre.

Nos deux enfants ont été exsanguinés la veille de l'intervention chirurgicale :

- le premier sur un taux de bilirubine à 201 mg totalement indirecte
- le deuxième sur un taux de bilirubine à 270 mg dont 32 mg conjuguée.

AICARDI sur 4 observations signale deux exsanguino-transfusions :

- une à J₅, 2 jours avant l'intervention chirurgicale (Bilirubine = 224 mg)
- l'autre à J₆ (5 jours avant l'intervention chirurgicale).

L'important dossier de FONKALSRUD portant sur 187 ic-
tères avec sténose duodénale comporte 16 exsanguino-transfusions.

Dans les 23 ic-
tères de l'étude de Thomas R. BOGGS et
Harry BISHOP, 12 exsanguino-transfusions ont été pratiquées avant
l'intervention.

Dans les cas de Sergio O'PORTO : 2 exsanguino-trans-
fusions ont été faites avant l'intervention (11 formes ic-
tériques).

De tels chiffres sont donc suffisamment suggestifs pour
prouver combien étroitement ces enfants à hyperbilirubinémie indirecte
sans maladie hémolytique ou autre cause habituelle doivent être suivis
malgré l'attention attirée vers un autre symptôme.

Rappelons justement à ce propos , que AICARDI, a
constaté deux cas d'ic-
tère nucléaire chez des enfants nés à terme pré-
sentant une atrophie jéjunale: l'un d'eux a été décelé à l'autopsie,
il était survenu alors que le taux maximum de bilirubine indirecte à
J₃ atteignait seulement 110 mg.

On peut donc se demander si le système nerveux de
ces enfants dénutris, plus ou moins déshydratés, est plus rapidement
sensible à cette hyperbilirubinémie toxique. Faut-il abaisser le seuil
critique de l'indication à l'exsanguino-transfusion chez ces enfants ?

Donc, si l'ictère , en retardant l'indication opératoire, contre la malformation digestive, peut jouer un rôle défavorable dans le pronostic vital, la sténose duodénale pourrait aussi avoir un rôle défavorable vis-à-vis du pronostic ultérieur neurologique en retardant l'indication à l'exsanguino-transfusion.

En CONCLUSION

=====

Les formes ictériques des sténoses duodénales peuvent poser des problèmes difficiles de diagnostic. Cela peut conduire à un retard thérapeutique risquant de menacer le pronostic vital immédiat et d'assombrir le pronostic neurologique ultérieur.

Avant de rechercher l'explication de cette curieuse association d'occlusion intestinale avec hyperbilirubinémie indirecte, il est bon d'envisager :

IV ~ A) Le METABOLISME de la BILIRUBINE

B) Les DIVERSES CAUSES des ICTERES à
BILIRUBINE INDIRECTE
chez le NOUVEAU - NE

A) Le METABOLISME de la BILIRUBINE

ORIGINE

=====

90 % de la bilirubine provient de la dégradation de l'hémoglobine des hématies vieilles, hémolysées normalement dans le tissu réticulo-endothélial.

Chez un adulte, il s'en forme environ 250 mgr chaque jour ; chez le nouveau-né, cette bilirubinogénèse est 10 fois moindre : 24 mg par jour.

Les reste provient de la destruction intra-médullaire des érythroblastos ou de la transformation directe des groupements hémiques qui sont libres ou dans le foie et le rein. Cette dernière portion est dite " bilirubine précoce " car elle apparaît plus rapidement que la première : la bilirubine liée à l'érythropoïèse est maximale vers le 4ème jour ; celle liée au catabolisme des porphyrines apparaîtrait en moins de 24 heures.

Rappelons enfin quelques particularités des hématies du Nouveau-Né :

- leur durée de vie moyenne est raccourcie : 70 jours seulement et ceci sera d'autant plus prononcé qu'il s'agira d'un prématuré.

- Elles sont plus fragiles vis-à-vis des agressions en particulier médicamenteuses (instabilité du glutathion réduit malgré la présence normale ou même élevée de l'enzyme glucose-6-phosphate-déshydrogénase).

DEGRADATION

=====

La transformation de l'hémoglobine en bilirubine se fait dans le tissu réticulo-endothélial, c'est un phénomène très rapide (pic sérique vers 5 - 6 heures).

Actuellement on pense avec NAKAJIMA qu'il y a 4 étapes :

- 1/ Oxydation du complexe hémoglobine-haptoglobine par l'hémé- α -méthényl-oxygénase.
- 2/ Oxydation du complexe formyl-biliverdine
- 3/ Hydrolyse en biliverdine grâce à l' α -méthényl-formylase
- 4/ La biliverdine est réduite en bilirubine grâce à une biliverdine-réductase.

TRANSPORT

=====

Au fur et à mesure de sa formation, la bilirubine se fixe sur l'albumine sérique qui lui sert de véhicule. Une molécule d'albumine est capable de fixer deux molécules de bilirubine. Le mode de fixation est encore mal connu, tout ne se résume pas à une greffe des fonctions acides propionoïques de la bilirubine sur les groupes aminés très basiques de l'albumine. Le Ph influence cette fixation : en cas d'acidose la fixation est moins bonne.

EXCRETION

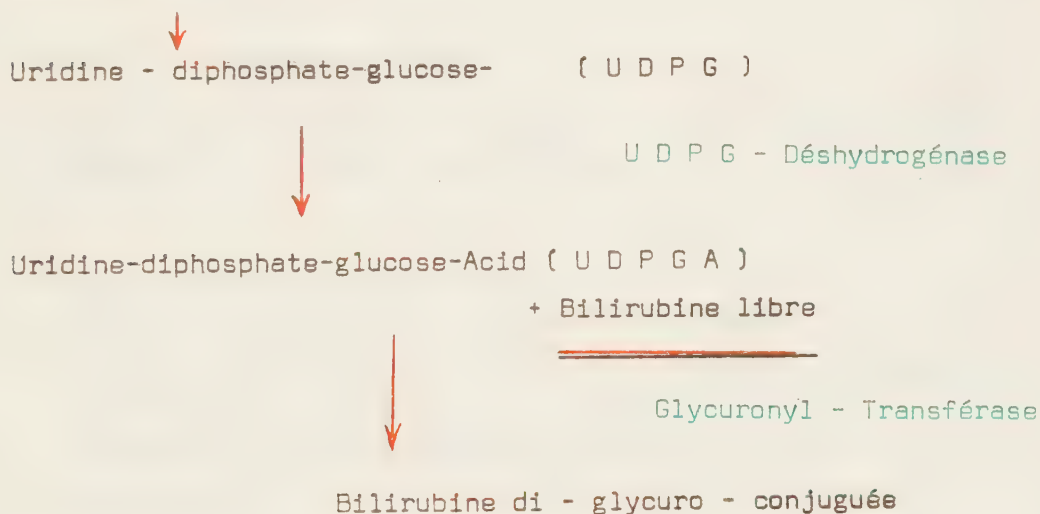
=====

Lorsque la bilirubine fixée sur l'albumine arrive au foie, il s'effectue une dissociation au niveau de l'hépatocyte, puis la bilirubine libre va subir la glycuroconjugaison.

C'est le mécanisme le plus important par lequel la bilirubine libre s'unit à 2 molécules d'acide glycuronique en présence

- d'un donneur : 1'U D G P A issu des glucides
- de 2 enzymes : 1'U D P G-déshydrogénase
: la glycuronyl-transférase
- et d'énergie fournie par l'oxygène et le glucose.

Métabolisme du glucose



Devenue hydrosoluble, la bilirubine conjuguée est excrétée par la bile dans l'intestin où elle subit l'action des bactéries et se dégrade ainsi en :

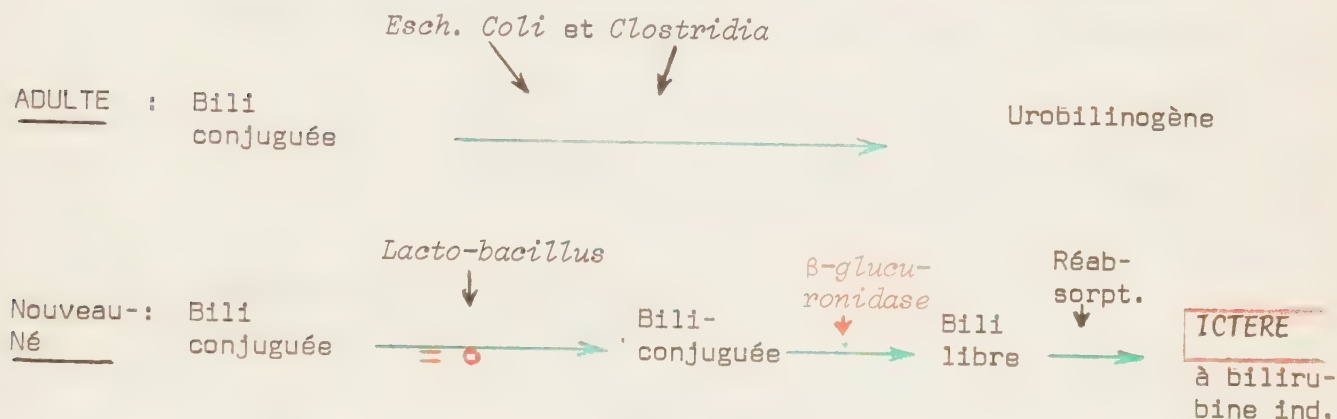
- stercobilinogène éliminé par les selles
- urobilinogène éliminé par les urines, et en partie réabsorbé.

Chez l'adulte, deux types de bactéries sont les plus actifs dans cette transformation :

Escherichia Coli et *Clostridia*.

Chez le nouveau-né, ce sont les lactobacillus qui prédominent dans la flore intestinale. Or ces germes ne peuvent pas produire l'urobilinogène. Cela peut expliquer l'importance de l'élimination par les selles de la bilirubine chez le Nouveau-Né.

Enfin, on a montré la présence dans le haut intestin d'un enzyme capable de déconjugaison, c'est la β -glucuronidase. La bilirubine libre peut alors être réabsorbée.



AU TOTAL : Il existe deux types de bilirubine :

- libre ou indirecte, non conjuguée, réagissant lentement lors de la réaction de diazotation de Igman Van Den BERGH,
- conjuguée ou directe, réagissant rapidement avec l'acide sulfaminique diazoté.

Les deux ictères qui nous intéressent sont à hyperbilirubinémie indirecte

Chez le nouveau-né la présence d'un tel ictère est angoissante : en effet cette bilirubine non hydrosoluble peut au contraire se solubiliser dans les solvants organiques en particulier lipidiques, et on connaît sa toxicité vis-à-vis des tissus nerveux (noyaux gris basaux, hypothalamus et plancher du IVème ventricule).

B) ICTERES à BILIRUBINE INDIRECTE
chez le NOUVEAU - NE

Il est classique de reconnaître deux processus à l'origine d'un ictère à bilirubine indirecte chez le Nouveau-Né :

- Il y a hyperproduction de bilirubine
- Il y a une diminution de la clearance de la bilirubine.

1 - HYPERPRODUCTION de la BILIRUBINE

Il y a une hémolyse accrue :

- hémolyse par incompatibilité foeto-maternelle {
 - . système D
 - . " ABO
 - . ou sous-groupe
- Maladie de Minkowski-Chauffard
- Anomalies erythrocytaires constitutionnelles :
 - (Déficit en G_6 Ph déshydrogénase)
 - (Déficit en Pyruvate-kinase)

2 - IL Y A une DIMINUTION de la CLEARANCE de la BILIRUBINE

La bilirubine est fabriquée normalement, mais elle ne peut pas être suffisamment dégradée ou métabolisée.

Il existe généralement un déficit enzymatique de

l'hépatocyte : déficit en glycuronyl-transférase

- ce trouble peut être chronique, d'origine génétique, se transmettant sur le mode dominant : c'est ce qui a lieu dans la maladie de Gilbert (déficit partiel) et le syndrome de Crigler et Najjar (déficit global).
- ce trouble peut être passager : c'est le cas de l'ictère dit "physiologique" du Nouveau-Né.

De nombreux facteurs peuvent favoriser l'apparition d'un tel ictère ou l'aggraver :

- . la prématurité
- . l'anoxie, l'acidose
- . l'hypoglycémie et l'apport énergétique insuffisant
- . la résorption massive d'hémoglobine à partir d'épanchements sanguins (céphalhématome, ecchymoses)
- . certains médicaments (Vitamine K₂ synthétique, sulfamides, Novobiocine, certains stéroïdes - en particulier le 3 α 20 β pregnane diol présent dans le lait de certaines mères)

3 - Mais l'on peut voir une hyperbilirubinémie indirecte chez le Nouveau-Né également en cas d'hépatite infectieuse ou virale ou parasitaire.

Enfin dans certaines maladies métaboliques ou endocriniennes, ce type d'ictère fait partie du tableau néo-natal :

- Galactosémie
- Intolérance au fructose
- Dyslipopidose
- Myxoedème

4 - Deux associations non exceptionnelles nous semblent encore plus particulières :

- *Ictère et infection urinaire*

(objet d'un travail du Service - Thèse de A. BEUCHER)

- *Ictère et malformation du tube digestif :*

- . sténose hypertrophique du pylore
- . sténose duodénale
- . Atrésie duodénale et jéjunale
- . Malrotation du grêle.

V ~ DISCUSSION PATHOGENIQUE

Dans nos deux observations, nous nous trouvons devant deux hyperbilirubinémies indirectes sans hémolyse accrue :

Maladies hémolytiques par incompatibilité éliminées de par l'étude des groupes sanguins avec phénotypes et étude du test de Coombs direct.

Une étude enzymatique globulaire n'a pu être faite que dans la 2ème observation : il n'y avait pas d'anomalie.

Dans la première observation, l'ictère est apparu vers la 48ème heure mais est vite devenu très important :

(J₃ = 176 mg de bilirubine indirecte)

Dans la deuxième observation, l'ictère a débuté vers la 48ème heure, mais également a foncé rapidement :

(J₆ = Bilirubine totale 270 mg dont 32 mg de conjuguée seulement)

Donc, ces deux ictères de par leur date d'apparition évoquent un ictère "physiologique" du Nouveau-Né, mais leur intensité est troublante.

Si, dans notre première observation, Olivier est sans doute légèrement prématuré (8 mois 1/2 avec P.N. = 2770 grammes), Emmanuel est à terme et pèse 3500 grammes.

Si nous nous reportons aux quatre cas d'AICARDI porteurs de sténoses duodénales et d'ictères :

- 2 enfants étaient prématurés et pesaient l'un 2100 grammes, l'autre 2560 grammes
- un autre avait un faible poids de naissance (2600 grammes) à terme et était mongolien.

Ces 4 ictères étaient apparus dans les 24 premières heures et étaient devenus rapidement intenses.

Là également, aucune incomptabilité foeto-maternelle, ni anomalie érythrocytaire n'est signalée.

Dans les observations de Thomas R. BOGGS et Harry BISHOP :

- sur les 4 formes ictériques d'Atrésie duodénale, il n'y a aucun prématuré, mais deux Mongoliens.
- sur les 9 formes ictériques d'atrésie duodénale associée à un pancréas annulaire, il y a 6 prématurés et 3 Mongoliens.
- sur les 10 ictères avec atrésie jéjunale, il y a 6 prématurés et aucun Mongolien.

	{ . 12 prématurés
soit sur les 23 cas d'ictères	{
	{ . 5 Mongoliens

Nos deux ictères ont duré environ une semaine, mais Olivier a subi une exsanguino-transfusion à J₃ et Emmanuel à J₆.

Dans les cas d'AICARDI, l'hyperbilirubinémie dure de 6 à 10 jours (le prématuré de 2100 grammes a subi une exsanguino-transfusion à J₆).

Il semble donc bien que cette jaunisse obéisse à l'évolution générale des ictères banaux du Nouveau-Né.

En fait, tout se passe comme si l'obstruction digestive augmentait l'importance de cette hyperbilirubinémie indirecte "physiologique" , en provoquant parfois une apparition plus précoce, mais n'en modifiant pas profondément le schéma évolutif, bien que la diminution de l'ictère est toujours contemporaine de l'intervention sur la malformation.

Donc " Ictère physiologique " intense ... mais Pourquoi ?

Nous ne retrouvons aucun des facteurs aggravants signalés ci-dessus en dehors d'une légère prématurité :

- .. une de nos observations (Olivier)
- .. 2 observations d'AICARDI sur 4 cas
- .. 6 observations à Th. BOGGS et H. BISHOP sur 13 cas d'ictère et d'obstruction duodénale.

Ces auteurs ont également nié le rôle éventuel joué par le faible poids de naissance de ces enfants malformés, du mongolisme, des difficultés respiratoires avec anoxie, ou infectieuses présentées parfois : ils trouvent une répartition égale de ces enfants dans les 2 séries d'enfants occlus avec ou sans ictère.

Il semble bien, par conséquent, que l'on assiste à un phénomène particulier et en rapport avec la malformation digestive.

Depuis quinze ans, les publications se multiplient sans qu'on ait pu leur trouver une explication satisfaisante.

Il n'a jamais été constaté d'anomalies anatomiques hépatobiliaires lors des interventions chirurgicales : macroscopiquement le foie et les voies biliaires semblent normaux.

MARION et Collaborateurs en 1957 avaient signalé dans une observation de sténose hypertrophique du pylore une dilatation

des voies biliaires, mais en fait l'ictère était de type obstructif : il y avait un ligament cystico-duodéno-colique hypertrophié et des adénopathies du petit épiploon.

L'exploration manométrique per-opératoire ne montre pas d'anomalie (C. STEVENS-ROEMANS et F. MOYSON en ont pratiqué 4 chez des enfants opérés pour sténose hypertrophique du pylore).

Nous regrettons beaucoup que dans aucune de nos observations il n'ait été pratiqué d'exploration manométrique per-opératoire, mais l'aspect macroscopique du foie est signalé normal.

Nos deux enfants étaient déshydratés (Emmanuel à J₆ pesait 410 grammes de moins qu'à sa naissance). L'état général de ces enfants qui vomissent depuis leur naissance peut être encore plus gravement atteint. Nous pouvons donc penser qu'il existe chez eux un manque d'apport glucidique et énergétique. Nous remarquons que ces deux éléments sont indispensables au métabolisme de la bilirubine et en particulier à la glycuco-conjugaison. Nous pourrions donc penser qu'il existe chez ces enfants malformés une insuffisance du métabolisme hépatique avec glycuco-conjugaison déficiente en rapport avec un manque d'apport glucidique et énergétique.

Cette hypothèse est difficile à retenir après l'étude comparative faite par AICARDI portant sur 39 cas d'occlusions néonatales et 29 cas d'atrésies oesophagiennes, hospitalisés pendant la même période dans le même service. Dans ce deuxième groupe, il ne signale qu'un seul cas d'ictère, ce qui fait une fréquence de 3,4 % en comparaison des 20 % déjà signalés pour le 1er groupe d'étude.

On a montré par des expériences chez des Rats que la ligature des voies biliaires extra-hépatiques entraînait une diminution de la glycuronyl-transférase. Ceci serait d'autant plus marqué que l'obstruction serait plus ancienne.

Mais en fait, chez l'homme, une telle obstruction sur les voies biliaires extra-hépatiques entraîne la formation d'un ictère avec hyperbilirubinémie directe ou conjuguée, bien sûr si aucun trouble métabolique n'est concomittant.

D'autres auteurs (NAKAÏ H. et LANDING B.H.) ont pensé que la *compression* pouvait porter sur la *veine porte* et non plus sur la voie biliaire.

La compression pourrait résulter soit directement de la dilatation duodénale, soit indirectement de l'élévation de la pression intra-abdominale.

Cette compression du tronc porte serait à l'origine d'une diminution de la perfusion hépatique portale avec augmentation compensatrice du flux artériel hépatique.

Ceci permettrait à la bilirubine non conjuguée d'éviter les mécanismes de conjugaison, et d'être remise en circulation sans modification. En fait, tout ceci n'est que spéculatif.

ARIAS et SCHORR ont montré, chez l'animal, que, en cas de compression de la voie biliaire, il existait une rétention hépatique d'une substance inhibant la glycuco-conjugaison de la bilirubine.

En se référant à la pathogénie des ictères liés à l'allaitement maternel, on peut se demander si chez ces enfants porteurs d'une sténose duodénale, il n'existe pas une substance capable d'entrer en compétition avec la bilirubine conjuguée ou plutôt d'en empêcher sa formation.

En fait, à la suite de l'étude de Sergio O'PORTO on peut penser que la bilirubine conjuguée par le foie est accumulée dans l'intestin malformé. Elle ne peut être transformée en urobilinogène car la flore intestinale prédominante chez le Nouveau-Né est faite de *Lactobacillus*. Cet auteur constate de plus que dans ces cas de malformations digestives, il existe une élévation du taux de l'enzyme β - glucuronidase : enzyme capable de déconjuguer la bilirubine directe.

Donc cette bilirubine conjuguée accumulée dans le tube digestif obstrué va être déconjugée et réabsorbée d'où l'ictère à bilirubine indirecte.

Par ces deux faits

- accumulation de bilirubine conjuguée

et déconjugaison de celle-ci dans le tube digestif malformé on comprend que le Nouveau-Né qui présentait un ictère qui avait toutes les caractéristiques d'un ictère banal physiologique, augmentera l'intensité de cet ictère.

Un autre point en faveur de cette hypothèse est la constatation de l'amélioration de l'hyperbilirubinémie indirecte après l'intervention chirurgicale sur la malformation digestive.

... 1ère observation : au moment de l'intervention la bilirubinémie était à 86 mg (après exsanguino-transfusion H86)

Après l'intervention, un pic à 200 mg a été noté, mais une décroissance régulière a suivi.

... 2ème observation : au moment de l'intervention bilirubinémie à 102 mg (après exsanguino-transfusion) ; pic à 140 mg le lendemain, puis décroissance régulière.

En somme, nous pouvons conclure que nos enfants porteurs d'une obstruction congénitale du tube digestif (sténose duodénale) présentent un ictère type "physiologique" intensifié du fait de la malformation.

L'étude approfondie du métabolisme de la bilirubine nous a permis de penser qu'il y avait une accumulation de bilirubine conjuguée, ensuite déconjugée par un enzyme là présent en plus grande quantité que chez les enfants normaux.

Ce phénomène est amélioré par la cure chirurgicale de la malformation digestive.

CONCLUSION

Nous avons rapporté les observations de deux Nouveaux-Nés présentant une association :

*d'ictère à bilirubine indirecte
et de sténose duodénale.*

l'une chez un enfant à terme,

l'autre chez un bébé légèrement prématuré.

Dans les deux cas une *exsanguino-transfusion* a dû être pratiquée avant l'intervention chirurgicale, malgré l'absence de maladie hémolytique et d'étiologie habituelle à cet ictère. Bien que dans un cas le diagnostic ait été tardif, l'évolution immédiate et ultérieure (neurologique) fut excellente les deux fois.

A ce propos, nous avons rappelé les observations déjà publiées dans la Littérature.

Cette association n'est pas fortuite :

- fréquence d'environ 37 %.

Le diagnostic de sténose duodénale est rendu difficile par la présence de cet ictère mal expliqué jusqu'alors, et bien souvent en est retardé, ce qui peut aggraver le pronostic immédiat.

D'une manière réversible, il faut se méfier de la possibilité d'une toxicité plus rapide de la bilirubine indirecte vis-à-vis du tissu nerveux chez ces enfants fatigués, déshydratés, et peut-être faut-il considérer le taux-seuil d'hyperbilirubinémie pour indication à l'exsanguino-transfusion plus bas qu'habituellement.

Après avoir rappelé une étude détaillée du métabolisme de la bilirubine et les principales étiologies d'hyperbilirubinémies indirectes chez le Nouveau-Né, nous nous sommes efforcée d'expliquer la pathogénie de cette hyperbilirubinémie indirecte chez les Nouveau-Nés présentant une sténose duodénale.

En fait, les arguments se groupent pour faire penser qu'il s'agit d'un ictère " physiologique " intense.

Aucun des facteurs habituels capables d'aggraver l'hyperbilirubinémie indirecte "physiologique" du Nouveau-Né n'est jamais retrouvé et seule la malformation digestive paraît en cause. Le problème n'est pas modifié par le siège de la malformation, qu'elle soit située sur le duodénum ou sur l'intestin grêle, donc dans toutes les occlusions aiguës néo-natales.

On peut penser que l'accumulation de la bilirubine conjuguée dans l'intestin malformé subit l'action d'un enzyme en quantité plus importante que normalement, capable de déconjugaison (la β -glycuronidase). Cette bilirubine non conjuguée est alors réabsorbée et augmente l'intensité de l'ictère déjà existant.

En résumé, l'association d'hyperbilirubinémie indirecte et de sténose duodénale chez le Nouveau-Né doit être bien connue. Elle n'est pas fortuite et l'intensité de l'ictère est en rapport direct avec la malformation digestive.

Une telle association pose des problèmes de diagnostic. Il s'agit de les résoudre pour prendre les dispositions thérapeutiques d'urgence tant médicales (exsanguino-transfusion éventuelle) que chirurgicale.

C'est le seul moyen de parer au danger vital immédiat et aux risques neurologiques ultérieurs.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AICARDI J.
Hyperbilirubinémie indirecte et occlusions néo-natales.
... Archives françaises de Pédiatrie - 1963 - 20 - n° 7
pp, 839-850
- 2 - ALAGILLE D.
Les ictères métaboliques de la période néo-natale.
... Médecine infantile - 1963 - 70 - N° 1 - pp, 27-35
- 3 - ALAGILLE D.
L'ictère néo-natal en dehors de l'incompatibilité foeto-
maternelle,
... Revue int. Hépat, - 1964 - 14 - 539-563
- 4 - ALAGILLE D.
Revue sur les ictères métaboliques de la période néo-natale.
... Annales de Biologie , Cliniques Paris - 1966 - 24 - 3
- 5 - ARIAS I. - SCHORR J.B. - FRAAD L.M.
Clinical pyloric stenosis with jaundice.
... Pediatrics - 1959 - 24 - 338
- 6 - ARIAS I. - GARTNER L.M. - SEIFTER S, et FURMAN M.
Néo-natal unconjugated hyperbilirubinemia associated with
breast feeding and factor in milk that inhibits glucuronide
formation in vitro.
... J. Clin. Investig, - 1963 - 42 - 913

- 7 - ARIAS I.M. et GARTNER L.M.
Production of unconjugated hyperbilirubinemia in full term
New-born infants following administration of Pregnane
3 α - 20 β - Diol
... Nature - 1964 - 203 - 1292
- 8 - ARIAS I.M. et GARTNER L.M. - SEIFTER S. et FURMAN M.
Prolonged neo-natal unconjugated hyperbilirubinemia associated
with breast feeding and steroid , pregnane - 3 α - 20 β -
Diol , in maternal milk that inhibits glucuronide formation
in vitro.
... J. Clin. Investig. - 1964 - 43 - 2037-2047
- 9 - AUBRESPY P. et DERLOU S.
Sténoses duodénales du Nouveau-Né et du Nourrisson. A propos
de soixante deux observations .
... Pédiatrie - 1968 - 23 - n° 5 - (581-582)
- 10 - BADOUAL J.
Les ictères à bilirubine libre de la période néo-natale.
... Presse Médicale - 1966 - 74 - n° 34 - pp, 1753-54
- 11 - BARR
Pyloric Stenosis and Jaundice
... Minnesota Med. - Vol. 47 - 1964 - pp, 934-936
- 12 - BILLING B.H. et LATHE G.H.
Excretion of bilirubin as an ester glucuronide giving the
direct Van den Bergh reaction.
... Biochimie J. - 1956 - 63 - 6

- 13 - BOGGS T,R, - BISHOP H, (Philadelphia Pa)
Neo-natal hyperbilirubinemia associated with high obstruction of the Small bowel,
... The Journal of Pediatrics - 1965 - 66 - 2 - pp. 349-356
- 14 - BORDE J,
Sténose hypertrophique du pylore chez l'enfant,
... E M C Pédiatrie , Tome I - 4018 - N° 10 - 1963
- 15 - BRETON A, - WALBAUM R, - POINGT O,
Sténose hypertrophique du pylore et ictère
... Pédiatrie - 1961 - XVI - 869
- 16 - BRISSAUD H,E, - REPESSE G, - RAYNAUD J. - MONCEAU A,M,
et WETZLAR M,
Ictère à bilirubine libre par Sténose du pylore,
... Archives françaises de Pédiatrie - 1961 - 18 - 1033
- 17 - BROWN A,K, et ZUELZER W,W,
Studies on the neo-natal development of the glucuronide conjugating System,
... J, Clin, Investig, - 1958 - 37 - 332-341
- 18 - BROWN A,K,
Bilirubin metabolism with special reference to neo-natal jaundice,
... Advances in Pediatrics - 1962 - 12 - 121
- 19 - BULIARD PH, (Thèse)
Contribution à l'étude des Sténoses duodinales de l'enfant d'origine congénitale,
... Lyon 1968 - 21 juin.

- 20 - CALDERA R. et ROSSIER A,
Ictère à bilirubine indirecte et sténose hypertrophique
du pylore,
... Médecine infantile - 1963 - 70 - 1 - 37-41
- 21 - CHAPTAL J. - JEAN J. - CAMPO CL,
Ictère néo-natal non hémolytique, ni lésionnel du Nouveau-Né
et du Nourrisson,
... Pédiatrie - 1957 - 12 - 570
- 22 - CHEVREL B. et J.P. CHEVREL (Paris)
L'ictère néo-natal lié à l'allaitement maternel,
... La Presse Médicale - 74 - n° 34 - pp, 1755-57
- 23 - COLIN J.
Bilirubine des premiers jours (métabolisme)
... Journées parisiennes de Pédiatrie 1970
- 24 - DAUDET M. et CARRON J.J., (Lyon)
Les sténoses duodénales de "l'enfant"
... Cahiers médicaux lyonnais - mars 1968 - 44 - n° 7 - 615-652
- 25 - DAUDET M. - CARRON J.J. - PHILIPPE M. (Lyon)
"Sténoses duodénales de l'enfant. Etude clinique, etude
thérapeutique",
... Cah, méd, Lyonnais - Novembre 1968 - 44 - n° 26 - 2767-2828
- 26 - DESORGHER G, - VINGHON B. - BAYART M, - SELLIER A. (Lille)
"Les sténoses duodénales néo-natales"
... J, Se, Med, , Lille - mars 1969 - 87 - n° 3 - 229-235

- 27 FEVRE M.
 "Les sténoses duodénales chez l'enfant",
 ,,, E.M.C, Pédiatrie , Tome I - Janvier 1960 - 4017 B. - 10
- 28 - FONKALSRUD E.W. - de LORIMIER A.A, - HAYS D.M,
 (Los Angeles et San Francisco),
 "Congenital atresia and Stenosis of the duodenum"
 ,,, Pediatrics - Janvier 1969 - 43 - n° 1 - 79-83
- 29 - HSIA D.Y.Y, - DOWBEN R, - SHAW R, et GROSSMAN A,
 Inhibition of glucuronyl transferase by progestational
 agents from serum of pregnant women,
 ,,, Nature - 1960 - 187 - 693
- 30 - HSIA D.Y Y, - RIABOV S, - DOWBEN R.M,
 Inhibition of glucuronyl transferase by steroids hormones,
 ,,, Arch, Biochem, - 1963 - 103 - 181
- 31 - KARP M, et GARTHY R,
 Congenital hypertrophic pyloric stenosis with jaundice
 ,,, Ann, Ped, 1962 - 198 - 274-278
- 32 - MARION J, ,
 "Sténoses pyloriques du Nourrisson avec Ictère"
 ,,, Pédiatrie - 1957 - 12 - 348
- 33 - MARION J, et Coll,
 "Réflexions cliniques et thérapeutiques sur une statistique
 de 115 cas de sténose pylorique du Nourrisson",
 ,,, Pédiatrie , - 1964 - 19 - (1) - 113-120

- 34 - MARTIN J.W, et SIEBENTHAL B.J,
Jaundice due to hypertrophic pyloric stenosis
,, J. Pediat, - 1955 - 47 - 95
- 35 - NAKAI H. et MARGARETTEN W.
Protracted jaundice associated with hypertrophic pyloric
stenosis.
,, Pediatrics - 1962 - 29 - 198
- 36 - NAVARRO J, - VIALAR M, - POLONOVSKI C.
Sténoses duodénales
,, La vie médicale (6) - février 1970 - 2
- 37 - PASQUIE M. - GAUBERT J. et JUSKIEWENSKI S,
"Les sténoses duodénales chez l'enfant"
,, Ann. Chir, - 1966 - vol, 20 - n° 23-24 - pp, 1338-1346
- 38 - SERGIO O' PORTO - M.D, (Chicago)
Jaundice in Congenital malrotation of the intestine,
,, American journal of Diseases of Children - 1969 - 117
n° 6 - June - pp, 684-688
- 39 - PRIOLA I. - LANZA I, (Ferino)
Congenital duodeno , jejunal atresia,
,, Minerva Pediatrica - Vol 19 - Avril 1967 - pp, 850-860
- 40 - REPESSE G,
Ictère à bilirubine libre par Sténose du pylore,
,, Journées pédiatriques - Paris - 1961 - 129

- 41 - RHEA W.G, ~ HEADRICH J,R, et STEPHENSON S,E,
Hypertrophic pyloric stenosis with jaundice
,,, Surg, ~ 1962 ~ 51 (5) ~ 687-690
- 42 - ROSSIER A. et ALISON F,
Le syndrome de Stase pyloroduodénale des premiers jours chez le
prématuré,
,,, Médecine Infantile ~ 1959 ~ 66 ~ 7
- 43 - SALAZAR DE SOUZA C, ~ CORDEIRO M, ~ LEVY M,L, et MENAMO R,H,C,
Les ictères par atteinte métabolique
,,, Revue Intern, Hépatol, ~ 1960 ~ 10 ~ 187
- 44 - STEVENS ~ ROCMANS C. et MOYSON F,
Association d'ictère et de Sténose hypertrophique du pylore
,,, Archives françaises de Pédiatrie ~ 1963 ~ 20-6 ~
pp, 723-729
- 45 - ZUELZER W.W, et BROWN A,K,
Néonatal Jaundice , Arevien A,M,A,
,,, J, of Dis, Child, ~ 1961 ~ 101 ~ 87

